



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 195 36 891 A 1

⑯ Int. Cl. 8:
C 07 D 239/46

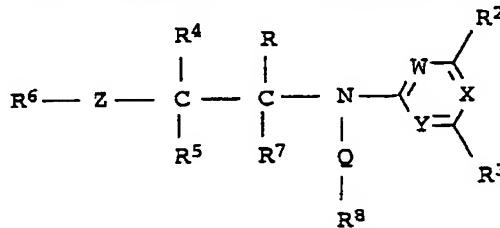
C 07 D 251/12
C 07 D 405/06
C 07 D 405/14
C 07 D 403/06
C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
C 07 D 491/044
C 07 D 491/056
C 07 C 229/02
A 61 K 31/53
A 61 K 31/495

// (C07D 403/06,239:48,257:04) (C07D 405/06,239:24,317:48) (C07D 471/04,209:00,221:00) (C07D 403/06,239:52,217:28) (C07D 491/056,221:00,325:00) (C07D 405/14,239:24,217:26,317:48) (C07D 487/04,239:00,235:00) (C07D 491/044,239:00,325:00)

⑯ Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑯ Erfinder:
Klinge, Dagmar, Dr., 69120 Heidelberg, DE; Amberg, Wilhelm, Dr., 61381 Friedrichsdorf, DE; Kling, Andreas, Dr., 68239 Mannheim, DE; Riechers, Hartmut, Dr., 67435 Neustadt, DE; Unger, Liliane, Dr., 67065 Ludwigshafen, DE; Raschack, Manfred, Dr., 67258 Weisenheim, DE

⑯ Neue Aminosäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung
⑯ Die Erfindung betrifft Aminosäurederivate der Formel I



In der die Reste die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

DE 195 36 891 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 02.97 702 015/126

34/33

DE 195 36 891 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aminosäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

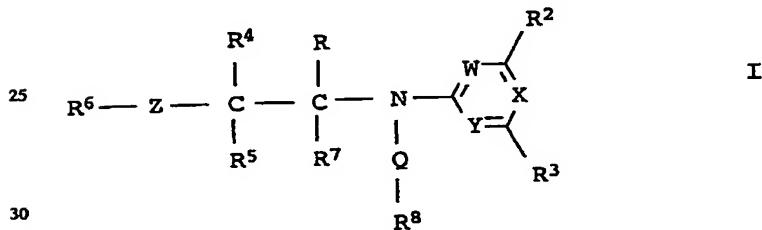
5 Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411–415, 1988; FEBS Letters, 231, 440–444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868–875, 1988).

10 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).

15 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

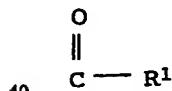
Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Aminosäurederivate gute Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind. Gegenstand der Erfindung sind Aminosäurederivate der Formel I

20



in der R eine Formylgruppe, ein Tetrazol, Nitril, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet. Beispielsweise steht R für eine Gruppe

35

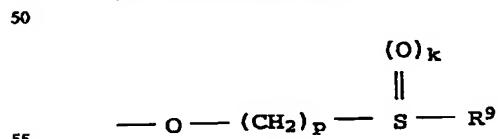


in der R1 folgende Bedeutung hat:

45

- a) Wasserstoff
- b) eine Succinylimidoxygruppe
- c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl-Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome oder ein bis zwei C₁–C₄-Alkyl- oder ein bis zwei C₁–C₄-Alkoxygruppen tragen kann;
- d) R¹ ferner eine Gruppe

50



in der K die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁹ für C₁–C₄-Alkyl, C₃–C₇-Cycloalkyl, C₃–C₆-Alkenyl, C₃–C₆-Alkinyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z. B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:

60

- Halogen, Nitro, Cyano, C₁–C₄-Alkyl, –C₁–C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁–C₄-Alkoxy, C₁–C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, C₁–C₄-Alkylamino, C₁–C₄-Dialkylamino;
- e) R¹ ferner ein Rest OR¹⁰, worin R¹⁰ bedeutet: Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium sowie physiologisch verträgliches Alkylammonium oder das Ammonium;
- C₃–C₈-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl, C₁–C₈-Alkyl, insbesondere C₁–C₄-Alkyl wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl;

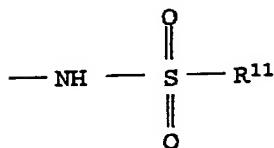
CH₂-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino,

eine C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkinylgruppe, wobei diese Gruppe ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

R¹⁰ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino;

ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

f) R¹ ferner ein Rest

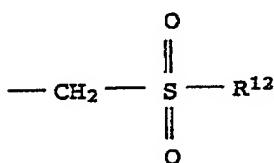


25 worin R¹¹ bedeutet:

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

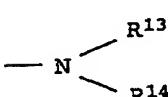
Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt;

g) R¹ ein Rest



40 worin R¹² die gleiche Bedeutung hat wie R¹¹;

h) ferner kann R¹ bedeuten



wobei R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:

Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Alkanyl, C₃-C₇-Alkinyl, Benzyl, Phenyl, gegebenenfalls substituiert, wie oben beschrieben,

oder R¹³ und R¹⁴ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z. B. durch C₁-C₄-Alkyl substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom, z. B. Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann wie —(CH₂)₄—, —(CH₂)₅—, —(CH₂)₆—, —(CH₂)₇—, —(CH₂)₂—O—(CH₂)₂—, —(CH₂)₂—S—(CH₂)₂—, —CH₂—NH—(CH₂)₂—, —(CH₂)₂—NH—(CH₂)₂—; ein Tetrazol oder ein Nitril sein.

Die übrigen Substituenten haben folgende Bedeutung:

W Stickstoff oder C—NO₂, ferner kann W für eine CH-Gruppe stehen, wenn ein oder mehrere der Substituenten R², R³, R¹⁵ und/oder R¹⁶ eine Nitrogruppe bedeuten;

R² Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogen-alkoxy, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino, Cyano, Phenyl, optional ein- bis dreifach substituiert mit Halogen, Hydroxy, Amino, Mono- oder Dialkyl (C₁-C₃)-Amino, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Mercapto oder C₁-C₃-Alkylthio; oder

ein fünf- oder sechsgliedriges Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis drei Substituenten trägt, wie oben beschrieben;

Weiterhin kann R² mit dem benachbarten Kohlenstoffatom und X einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylidenring bilden, worin jeweils ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom wie Stickstoff,

Schweifel oder Sauerstoff ersetzt sein kann und der ein- bis dreifach durch folgende Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Halogenalkyl, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Alkylthio, Amino, C_1-C_3 -Alkylamino, C_1-C_3 -Dialkylamino;

5 X Stickstoff oder CR¹⁵ worin R¹⁵ Wasserstoff oder C_1-C_5 -Alkyl, C_1-C_5 -Alkoxy, C_1-C_5 -Alkylthio, Nitro, Phenyl, Hydroxy, Mercapto, Halogen, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino oder Cyano bedeutet

10 oder CR¹⁵ mit R² zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist, wie oben beschrieben, ferner kann CR¹⁵ auch zusammen mit R³ und dessen benachbarten Kohlenstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, wie oben beschrieben;

15 R³ kann dieselbe Bedeutung haben wie R² und ferner mit dem benachbarten Kohlenstoffatom und Y zusammen einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylenidring bilden, worin jeweils ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff, Sauerstoff oder Schweifel ersetzt sein kann; der 5- oder 6-gliedrige Ring kann optional ein- bis dreifach mit folgenden Resten substituiert sein;

Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Halogenalkyl, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Alkylthio, Amino, C_1-C_3 -Alkylamino oder C_1-C_3 -Dialkylamino;

20 Stickstoff im 5-Ring kann auch durch eine Formyl- oder Acetylgruppe substituiert sein; R² und R³ können gleich oder verschieden sein;

Y Stickstoff oder CR¹⁶, worin R¹⁶ Wasserstoff, C_1-C_5 -Alkyl, C_1-C_5 -Alkoxy, C_1-C_5 -Alkylthio, Nitro, Phenyl, Hydroxy, Halogen, Cyano, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino oder Mercapto bedeutet oder CR¹⁶ zusammen mit R³ und dessen benachbarten Kohlenstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, wie oben beschrieben;

25 R⁴ steht für Wasserstoff, C_1-C_7 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl; oder Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann;

Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, Phenyl, C_1-C_4 -Alkylthio, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino,

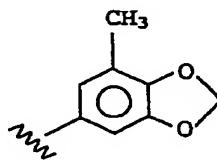
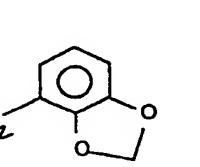
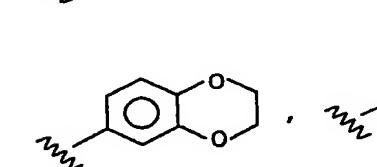
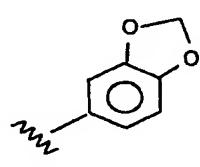
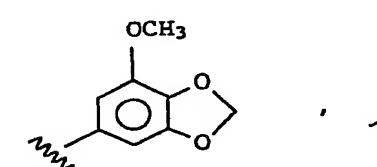
30 R⁴ kann auch einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaromatene bedeuten, enthaltend ein stickstoff-, Schweifel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: Halogen, Cyano, Nitro, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino;

35 außerdem können R⁴ und R⁵ Phenylgruppen sein, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schweifelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

40 R⁵ hat die Bedeutung von C_1-C_7 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl oder Phenyl oder Naphthyl, das durch ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann; Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, Phenyl, C_1-C_4 -Alkylthio, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino, wobei zwei Reste an benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen mit diesem über eine Alkylen- oder Alkylenidgruppe verbundenen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, bei dem ein oder mehrere Methylen oder Methylenidgruppen durch Sauerstoff ersetzt sein können wie zum Beispiel:

45 $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH=CH-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-CH=CH-CH_2-$ oder $-O-CH=CH-O-$;

beispielsweise kann R⁵ für folgende Reste stehen:

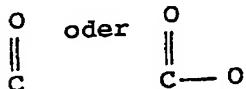


60 Weiterhin kann R⁵ ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat sein, enthaltend ein Stickstoff-, Schweifel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: Halogen, Cyano, Nitro, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino;

65 Daneben kann R⁵ mit R⁴ zusammen einen Tricyclus bilden wie oben beschrieben, außerdem kann R⁵ ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest oder Heteroaromat sein - wie oben beschrieben -, der orthoständig mit R⁸ zu einem 6-gliedrigen Ring verknüpft ist, worin Q für eine Einfachbindung und R⁸ für eine Gruppe CH-R¹⁷ stehen müssen;

R⁶ Wasserstoff, C₁—C₄-Alkyl oder C₁—C₄-Halogenalkyl
 Z eine Einfachbindung, Sauerstoff, Schwefel, eine Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe;
 R⁷ Wasserstoff oder C₁—C₄-Alkyl, C₂—C₄-Alkylen, C₂—C₄-Alkinyl;
 Q eine Einfachbindung, eine Gruppe

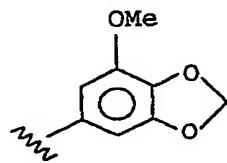
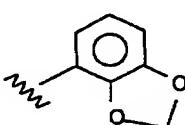
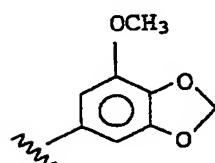
5



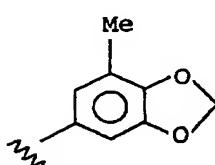
10

R⁸ bedeutet Wasserstoff, C₁—C₄-Alkyl, C₂—C₄-Alkylen, Phenyl oder Benzyl, weiterhin kann R⁸ direkt mit R⁵ verbunden sein, wie oben beschrieben, in dem Fall steht R⁸ für eine Gruppe CH—R¹⁷, worin R¹⁷ Wasserstoff, C₁—C₄-Alkyl, Phenyl oder ein- bis dreifach mit Methoxy substituiertes Phenyl bedeutet, oder für einen der folgenden Reste steht.

15



20



25

30

Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung II, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

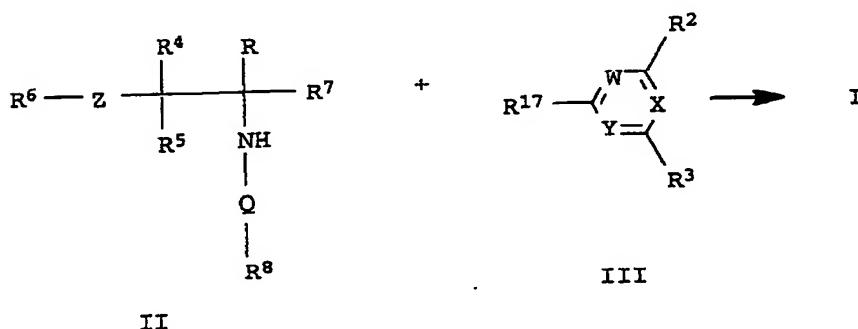
35

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Aminosäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

40

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt durch die Umsetzung eines Aminosäurederivats II mit einem Heterocyclenderivat III, in dem R¹⁷ Halogen oder R¹⁸—SO₂— bedeutet, wobei R¹⁸ C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann. Darin bedeutet R einen Carbonsäureester oder eine Carbonsäure. Bevorzugt wird II mit R = CO₂H eingesetzt. Entsteht bei der Herstellung von II der Aminosäureester, so wird dieser nach Standardmethoden der Aminosäurechemie zunächst zu der Aminosäure (R = CO₂H) hydrolysiert.

45



50

55

60

Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel unter Zusatz einer Base statt, wie in der Literatur beschrieben z. B. in J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 8472—8475 oder J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1988, 691—696.

65

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die gegebenenfalls chloriert sein können, wie Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenechlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und

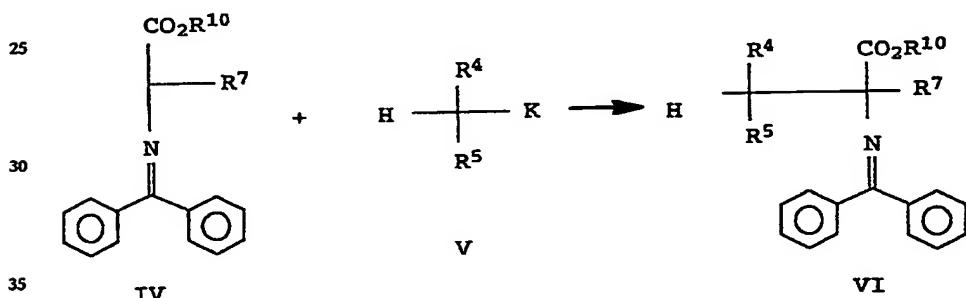
5 Trichlorethylen, Ether, wie Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrite, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglycol, Ester, wie Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie Dimethylformamid und Dimethylacetamid, Sulfoxide und Sulfone, wie Dimethylsulfoxid und Sulfolan, Basen, wie zum Beispiel Pyridin, N-Methylpyrrolidon, cyclische Harnstoffe wie 1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon.

Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches durchgeführt.

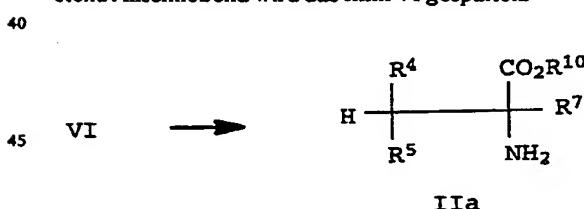
10 Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

15 Verbindungen der Formel II, soweit sie nicht bekannt sind, sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Sie können nach bekannter Art hergestellt werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen IIa, in denen R⁶=H und Z eine Bindung bedeuten, können beispielsweise nach einer in Tetrahedron Lett., 1978, 30, 2651 ff beschriebenen Methode hergestellt werden, indem ein geeignetes Imin IV mit einer Verbindung V mit Hilfe einer Base in einem inerten Solvens zur Reaktion gebracht wird. Gegebenfalls wird diese Reaktion in einem 2-Phasengemisch mit einem Phasentransferkatalysator unter Phasentransferbedingungen durchgeführt, beispielsweise in Methylenechlorid und 5—20%iger wässriger Natronlauge mit einem quartären Ammoniumsalz, wie z. B. Tetra-n-Butylaminiumhydrogensulfat K hat hierin die



40 Bedeutung von Halogen oder OR¹⁹, worin R¹⁹ für Methylsulfonyl, Toloylsulfonyl oder Trifluormethylsulfonyl steht. Anschließend wird das Imin VI gespalten.

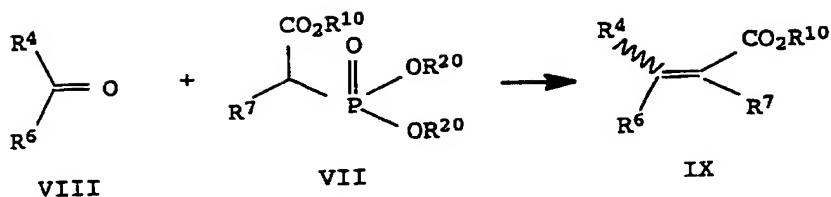


50 Die Hydrolyse von VI zu IIa kann im geeigneten Lösungsmittel mit anorganischen oder organischen, starken Säuren wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure, Essigsäure Trifluormethylsulfonsäure oder Trifluoressigsäure unterschiedlicher Konzentration erfolgen. Als Lösungsmittel können Wasser, C₁—C₄-Alkohole, Acetonitril, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Toluol eingesetzt werden. In der Regel verläuft die Hydrolyse zweistufig. Im ersten Schritt wird VI mit verdünnter Säure zum Aminosäureester IIa hydrolysiert, worin R¹⁰ ≠ H ist. Danach wird der Aminosäureester mit höher konzentrierter Säure, bzw. einer stärkeren Säure zur Aminosäure IIa verseift, worin R¹⁰=H bedeutet.

55 Setzt man Verbindung IIa mit III zu Ia um, wie oben beschrieben, so erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen Ia, in denen R⁶ Wasserstoff, R⁸ Wasserstoff und Z und Q jeweils eine Einfachbindung bedeuten.

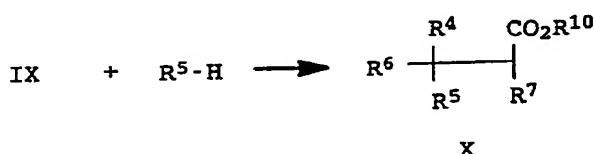
60 Die erfindungsgemäßen Verbindungen IIb, in denen Z eine Bindung, R⁵ ein aromatischer oder heteroaromatischer Rest und R⁶ eine C₁—C₄-Alkylgruppe bedeuten, werden hergestellt, indem man eine geeignete Phosphonatverbindung VII mit einer Carbonylverbindung VIII in einer Wittig-Horner-Reaktion zu der α,β-ungesättigten Verbindung IX umsetzt.

DE 195 36 891 A1

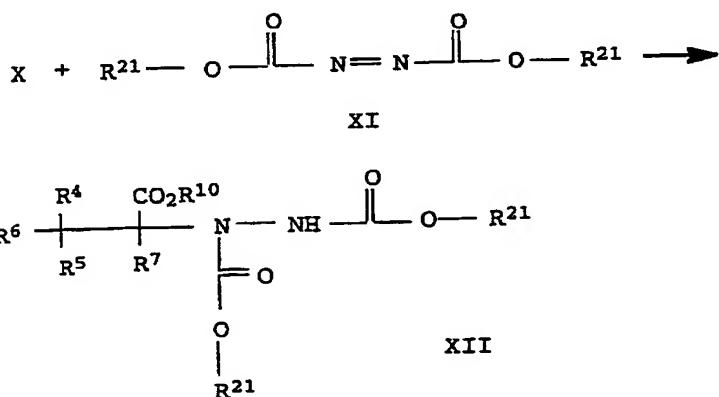


R^{20} bedeutet dabei $C_1 - C_6$ -Alkyl oder Benzyl.

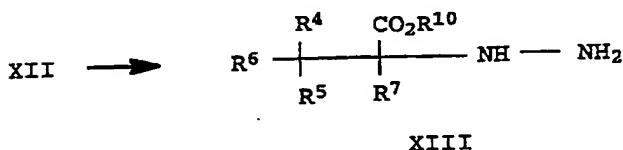
Verbindung IX kann dann nach einer Vorschrift aus Chem. Ber., 1931, 64, 1493 ff mit R^5 —H unter Zuhilfenahme eines Friedel-Crafts-Katalysators wie z. B. Aluminiumtrichlorid zum Carbonsäurederivat X umgesetzt werden.



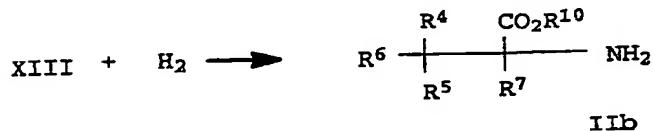
Verbindungen X können nach bekannten Methoden zu Hydrazinosäurederivaten XII umgewandelt werden, wie z. B. in J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 6395–6397 beschrieben. Als Aminierungsreagens dient Dialkylazodicarboxylat XI, wobei R^{21} für 2,2-Dimethylethyl oder Benzyl steht. 25



Hydrolyse von XII mit einer starken anorganischen oder organischen Säure im geeigneten Lösungsmittel, wie oben beschrieben, führt zum α -Hydrazino-Carbonsäurederivat XIII. Steht R²¹ für Benzyl, so kann die Umsetzung von XII zu XIII auch mittels einer Hydrogenolyse mit Wasserstoff und einem geeigneten Katalysator wie z. B. Palladium auf Aktivkohle, unterschiedlicher Konzentration, beispielsweise 10% Palladium auf Kohle, erfolgen.



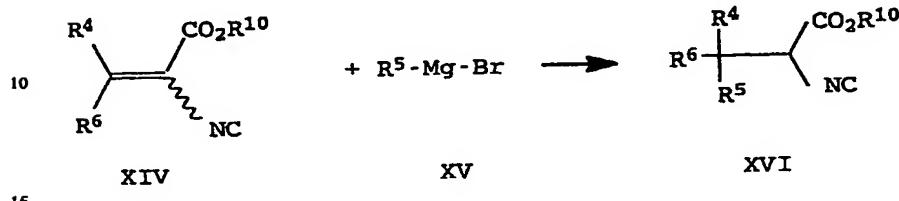
α -Hydrazinocarbonsäurederivate XIII können mit einem geeigneten Katalysator, z. B. Raney-Nickel, mit Wasserstoff unter Druck, z. B. 10–50 bar, zu den α -Aminosäurederivaten IIb reduziert werden. 60



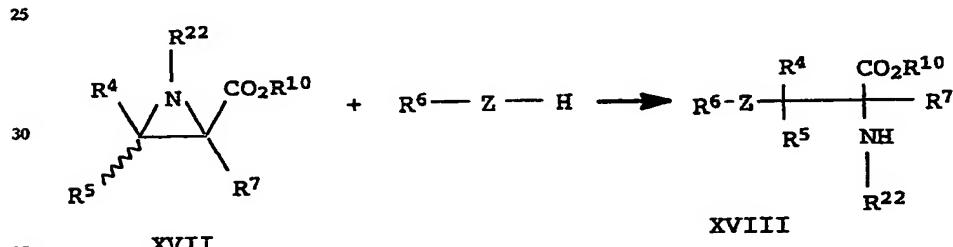
DE 195 36 891 A1

Verbindungen IIb können mit III zu den erfindungsgemäßen Verbindungen Ib umgesetzt werden, wie oben beschrieben.

Die Verbindungen IIb können auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung XIV mit einer Grignardverbindung XV umsetzt und das Produkt XVI unter Säureeinwirkung zu IIb hydrolysiert, wie in Liebigs Ann. 1977, 1174–1182 analog beschrieben:

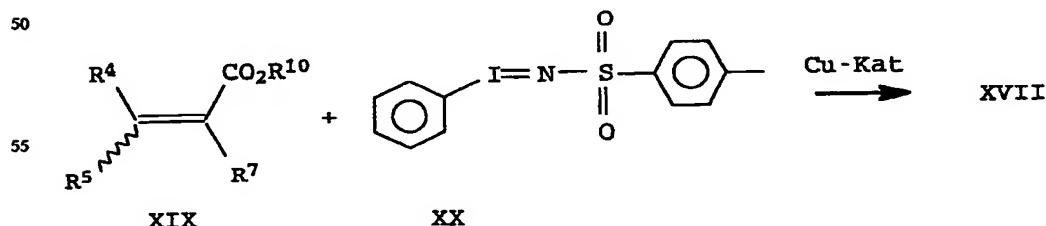


25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen IIc, in denen R⁶ C₁–C₄-Alkyl bedeutet und Z für Sauerstoff, Schwefel, S=O oder SO₂ steht, können hergestellt werden, indem ein geeignetes Aziridin XVII mit einem Alkohol oder Thiol R⁶–Z–H zu XVIII geöffnet wird.

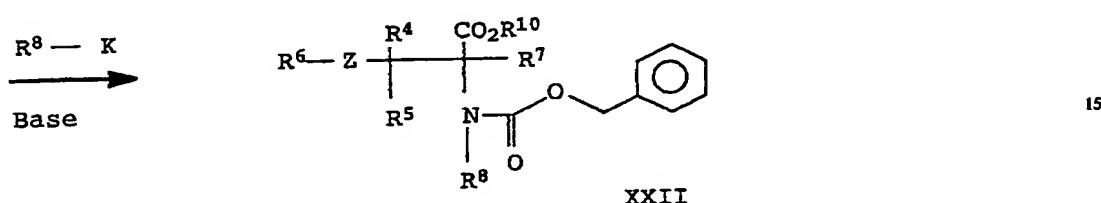
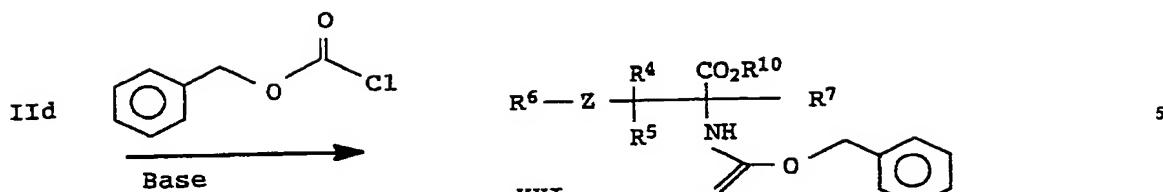


40 Diese Methode ist beispielsweise in J. Chem. Soc., Perkin Trans II, 1981, 121–126, beschrieben. Anschließende Oxidation, z. B. mit meta-Chlorperbenzoësäure in einem geeigneten Lösungsmittel liefert im Fall von Z=Schwefel je nach dem molaren Verhältnis der eingesetzten Komponenten die entsprechenden Verbindungen XVIII mit Z=SO oder SO₂. R²² steht für Wasserstoff oder eine geeignete Schutzgruppe, wie z. B. Benzyl, Benzoyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl. Ist R²² gleich Wasserstoff, so entspricht XVIII IIc. Im Fall von R²² ≠ Wasserstoff muß die Schutzgruppe nach bekannten Methoden hydrolytisch, unter Säurezusatz, oder hydrolytisch mit einem geeigneten Katalysator entfernt werden; und man erhält auf diese Weise Verbindung IIe. Die erfindungsgemäßen Verbindungen IIc werden, wie oben beschrieben, mit III zu Ic umgesetzt.

45 Die ebenfalls erfindungsgemäßen Verbindungen XVII können hergestellt werden, indem man bekannte, oder nach bekannten Methoden hergestellte α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen XIX z. B. nach J. Org. Chem., 1991, 56, 6744-6 mit einem Aminierungsreagens XX und einem geeigneten Katalysator umsetzt.



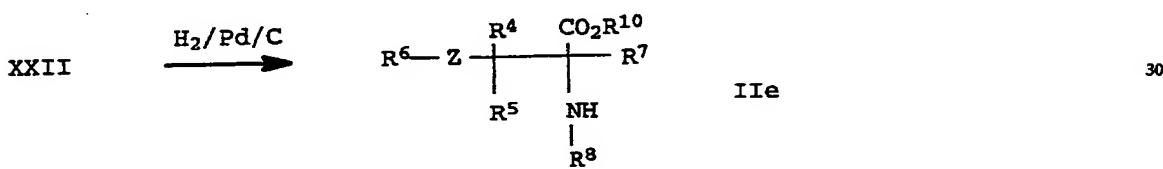
60 Die erfindungsgemäßen Verbindungen Id, bei denen Q eine Bindung und R⁸ ungleich Wasserstoff sind, lassen sich herstellen, indem man ein Aminosäurederivat Id (Q bedeutet eine Bindung und R⁸ Wasserstoff) nach bekannten Methoden z. B. in ein N-Benzoyloxycarbonylderivat XXI überführt und dieses



20

25

in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Tetrahydrofuran, mit einer starken Base, z. B. Kalium-tert.-butylat, und einem Alkylierungsmittel R^8-K umsetzt, worin K üblicherweise Halogen oder einen Sulfatrest bedeutet. Das hierbei entstandene Derivat XXII kann nach bekannten Methoden zur Aminooverbindung IIe entschützt werden, beispielsweise durch Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe mit Wasserstoff unter Palladium/Aktivkohle-Katalyse in einem inerten Lösungsmittel.



35

IIe wird dann zu Verbindungen Id mit III umgesetzt, wie oben beschrieben.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen Ie, bei denen Q für eine Gruppe



45

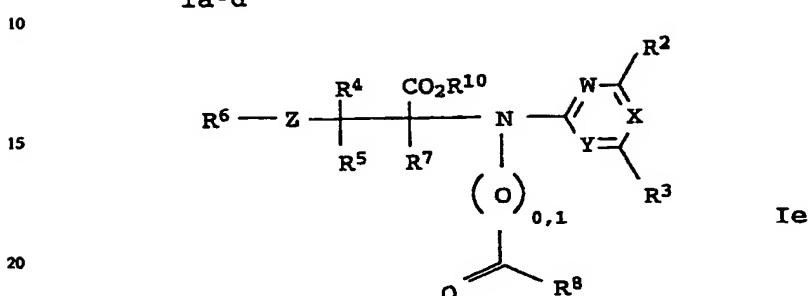
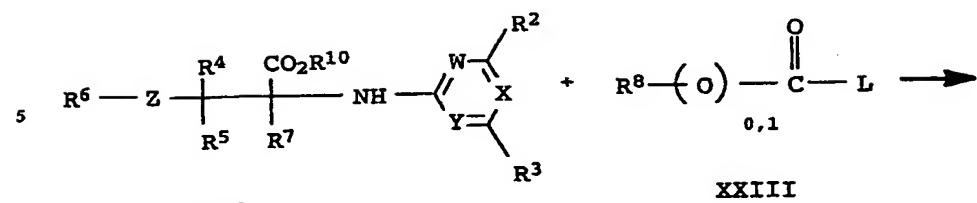
steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem Verbindungen Ia-d unter basischen Bedingungen in einem inerten Lösungsmittel mit XXIII zu Ie umgesetzt werden

50

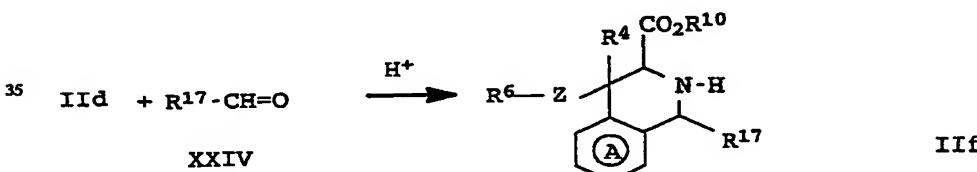
55

60

65



L hat hierin die Bedeutung von Halogen, OR²³, wobei R²³ für einen der folgenden Reste steht:
 25 C₁—C₄-Alkyl, Benzyl, Succinimidyl oder 2,4,5-Trichlorphenyl; L kann weiterhin stehen für Azid, p-Tolylsulfonyl, Methylsulfonyl, Trifluormethylsulfonyl oder kann Anhydrid bedeuten.
 Die erfindungsgemäßen Verbindungen If, worin R⁵ mit R⁸ verknüpft ist, können aus den Tetrahydroisochinolinderivaten IIIf hergestellt werden, die ihrerseits aus den Aminosäurederivaten IIId durch Umsetzung mit Aldehyden der Struktur XXIV unter Einwirkung von Säure, z. B. Salzsäure oder Schwefelsäure analog Synthesis, (1990), S. 550—556, hergestellt werden können.



A ≡ Aromat oder
 Heterearomat, ggf. substituiert

IIIf wird dann zu Verbindung If mit II umgesetzt, wie oben beschrieben.
 45 Verbindungen der Formel I können in enantiomerenreiner Form erhalten werden, indem man von enantiomeren Verbindungen II ausgeht, die durch klassische Racematspaltung oder durch enantioselektive Synthesen (wie z. B. Pure Appl. Chem., 1983, 55, 1799 ff; Helv. Chim. Acta, 1988, A7, 224 ff; J. Am. Chem. Soc, 1988, 110, 1547—1557; Chem. Eng. News, 1989, 25—27) in enantiomerenreiner und gegebenenfalls diastereomerenreiner Form hergestellt werden können, und diese Verbindungen II mit III umgesetzt, wie oben beschrieben. Eine andere Möglichkeit, enantiomerenreine Verbindungen der Formel I zu erhalten, ist die klassische Racematspaltung racemischer oder diastereomerer Verbindungen I mit geeigneten enantiomerenreinen Basen wie z. B. Brucin, Strychnin, Chinin, Chinidin, Chinchonidin, Chinchonin, Yohimbin, Morphin, Dehydroabietylamin, Ephedrin (-), (+), Deoxyephedrin (+), (-), threo-2-Amino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-), threo-2-(N,N-Dimethylamino)-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol (+), (-), threo-2-Amino-1-phenyl-1,3-propandiol (+), (-), α-Methylbenzylamin (+), (-), α-(1-Naphthyl)ethylamin (+), (-), α-(2-Naphthyl)ethylamin (+), (-), Aminomethylpinon, N,N-Dimethyl-1-phenylethylamin, α-Methyl-1-phenylethylamin, 4-Nitrophenylethylamin, Pseudoephedrin, Norephedrin, Norpseudoephedrin, Aminosäurederivate und Peptidderivate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I — sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung — in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:
 60 R eine Carbonsäure, ein Carbonsäuresalz oder eine zu einer Carbonsäure hydrolysierbare Gruppe, wie oben beschrieben;
 R² Wasserstoff, Halogen, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, Nitro, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₅-Alkylthio, Cyano, Amino, Methylamino, Hydroxy oder Dimethylamino;
 W Stickstoff, C—NO₂, außerdem CH, wenn mindestens einer der Reste R², R³, R¹⁵ und R¹⁶ eine Nitrogruppe bedeutet;
 65 X Stickstoff oder CR¹⁵, worin R¹⁵ Wasserstoff, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Alkoxy, Nitro, Cyano, Halogen oder Phenyl bedeutet oder CR¹⁵ mit R³ und dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylidenring bildet, worin ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom wie Stickstoff, Sauer-

stoff oder Schwefel ersetzt sein können und der ein- oder zweifach durch eine C_1-C_3 -Alkyl (oder C_1-C_3 -Alkoxygruppe) substituiert sein kann; Stickstoff in 5-gliedrigen Ring kann außerdem durch $CHO-$ oder $COCH-$ Gruppe substituiert sein;

R^3 kann dieselbe Bedeutung haben wie R^2 und außerdem mit X und dem benachbarten Kohlenstoffatom einen ggf. substituierten 5- oder 6-Ring bilden, wie oben beschrieben; ferner kann R^3 mit dem benachbarten Kohlenstoffatom und Y einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkyldenring bilden, worin ein bis zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können und der ein- bis zweifach durch eine C_1-C_3 -Alkyl- oder C_1-C_3 -Alkoxygruppe substituiert sein kann und ein Stickstoffatom in einem 5-gliedrigen Ring durch eine $CHO-$ oder $COCH_3$ -Gruppe substituiert sein kann;

R^4 hat die Bedeutung von Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl oder Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenyl, ferner können R^4 und R^5 Phenylgruppen bedeuten, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine CH_2 -Gruppe, eine CH_2-CH_2 -Gruppe oder ein Sauerstoffatom miteinander verbunden sind;

R^5 kann dieselbe Bedeutung haben wie R^4 , außer Wasserstoff und C_1-C_6 -Alkyl, zusätzlich kann R^5 Phenyl bedeuten, das ausschließlich oder zusätzlich zu den obengenannten Resten durch zwei Reste an benachbarten Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, die zusammen eine 1,3-Dioxomethylen- oder eine 1,4-Dioxoethylen-Gruppe darstellen und mit den benachbarten Kohlenstoffatomen einen 5- bzw. 6-gliedrigen Ring bilden;

R^6 Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl;

Z eine Einfachbindung, Sauerstoff oder Schwefel;

R^7 Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl;

Q eine Einfachbindung, eine Carbonylgruppe oder eine Oxycarbonylgruppe;

R^8 Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl.

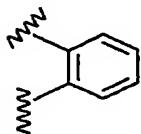
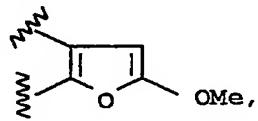
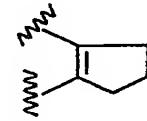
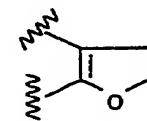
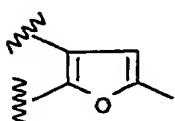
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I — sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung — in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R eine Carbonsäure, ein Carbonsäuresalz oder eine zu einer Carbonsäure hydrolysierbare Gruppe, wie oben beschrieben;

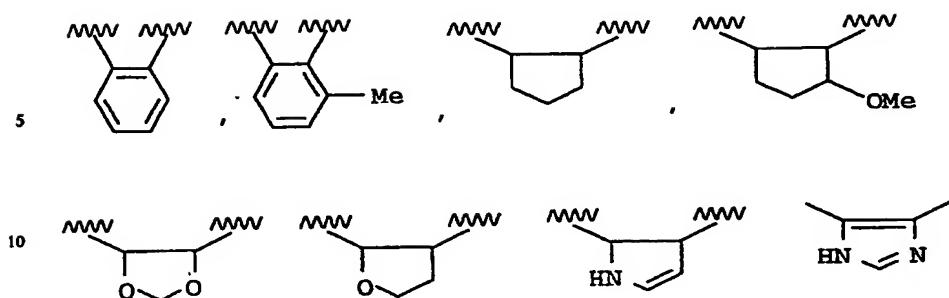
R^2 Wasserstoff, Chlor, Methyl, Ethyl, CF_3 , Nitro, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Methylthio, Amino, N-Methylamino oder Dimethylamino;

W Stickstoff;

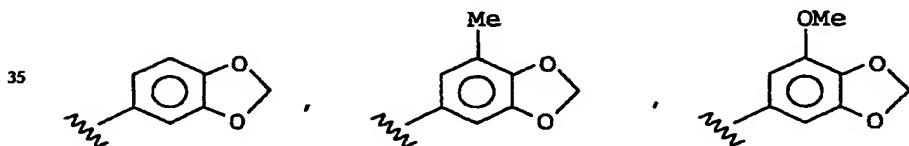
X Stickstoff oder CR^{15} , worin R^{15} Wasserstoff, Methyl, Nitro oder Caano bedeutet oder C mit R^3 und dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkyldenring bildet, worin ein Kohlenstoffatom durch Sauerstoff ersetzt sein kann, und der durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann; beispielsweise kann der 5- oder 6-gliedrige Alkylen- oder Alkyldenring folgende Strukturen bedeuten;



R^3 kann dieselbe Bedeutung haben wie R^2 und außerdem mit X und dem benachbarten Kohlenstoffatom einen ggf. substituierten 5- oder 6-Ring bilden, wie oben beschrieben; ferner kann R^3 mit 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkyldenring bilden, worin ein bis zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff oder Sauerstoff ersetzt sein können und der durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein kann; Beispiele für derartige Alkylen- oder Alkyldenringe sind:



15 R⁴ hat die Bedeutung von Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, Cyclohexyl, oder Phenyl, das durch eine oder zwei Methoxygruppen substituiert sein kann, ferner können R⁴ und R⁵ Phenylgruppen bedeuten, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine CH₂— oder CH₂—CH₂-Gruppe miteinander verbunden sind; R⁵ bedeutet Cyclohexyl oder Phenyl, das durch Phenyl, eine bis drei Methoxygruppen, oder ausschließlich oder zusätzlich zu einer Methoxygruppe durch zwei Reste an benachbarten Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, die zusammen eine 1,3-Dioxomethylen- oder eine 1,4-Dioxoethylengruppe darstellen und mit den benachbarten Kohlenstoffatomen einen 5- bzw. 6-gliedrigen Ring bilden, außerdem kann R⁵ in gegebenenfalls substituierter Phenylring sein, der orthoständig mit R⁸ zu einem 6-gliedrigen Ring verknüpft ist, wenn Q eine Einfachbindung und R⁸ für eine Gruppe CH—R¹⁷ steht;
 20 R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl oder 1-Methylethyl;
 R⁷ Wasserstoff oder Methyl;
 Q eine Einfachbindung, eine Carbonylgruppe oder eine Oxycarbonylgruppe;
 R⁸ Wasserstoff, Methyl oder 1,1-Dimethylethyl, außerdem kann R⁸ direkt mit R⁵ verbunden sein, wie oben beschrieben, wenn R⁸ für eine Gruppe CH—R¹⁷ steht, worin R¹⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Phenyl oder ein- bis 30 dreifach mit Methoxy substituiertes Phenyl oder einer der folgenden Reste bedeutet:



40 Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie.

45 Die gute Wirkung der Verbindungen lässt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

50 Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A-Rezeptorexprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit >60% ET_B— im Vergleich zu ET_A-Rezeptoren eingesetzt.

Membranpräparation

55 Die ET_A-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F₁₂-Medium mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2% Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F₁₂-Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 × g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 × g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differenzielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 × g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 × g gewonnen.

Bindungstests

Für den ET_A— und ET_B-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-

HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl₂, 40 µg/ml Bacitracin und 0,2% BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125J]-ET₁ (ET_A-Rezeptortest) oder 25 pM [125J]-RZ₃ (ET_B-Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁷ M ET₁ bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2% BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelinrezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2 × 10⁶/ml resuspendiert und in 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronics F-127 (0,04%) und DMSO (0,2%) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2 × 10⁶/ml resuspendiert.

Das Fluoreszenzsignal von 2 × 10⁵ Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diente als Kontrolle und wurde gleich 100% gesetzt.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

Männliche 250–300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 kg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkrankgefäß bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabzeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50% der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in% der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z. B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulat, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et

DE 195 36 891 A1

al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Synthesebeispiele

5

Beispiel 1

Di-(3-Methoxyphenyl)-methylbromid

10 22,53 g (92,2 mmol) Di-(m-Methoxyphenyl)-methylcarbonol wurden in 200 ml Diethylether gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 28,76 g (138,3 mmol) Thionylbromid in 20 ml Diethylether gelöst zugetropft. Nach 6 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Gemisch auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, anschließend mit MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Man erhielt 27,73 g (97,8%) Rohprodukt, das direkt weiter umgesetzt wurde.

15

Beispiel 2

2-N-(Diphenylmethylen)-amino-3,3-di(3-methoxyphenyl)-propionsäuremethylester

20 19,05 g (75,2 mmol) N-Diphenylmethylen-glycinmethylester wurden in 200 ml THF gelöst und unter Argonatmosphäre bei -78°C 75 ml einer 1,5 molaren Lösung von LDA in THF langsam zugetropft. Nach 45 Minuten wurden 27,73 g (90,3 mmol) Di-(3-Methoxyphenyl)-methyl-bromid in 60 ml THF zugetropft. Nach 90 Minuten ließ man auf Raumtemperatur kommen und rührte noch 22 Stunden. Danach wurden 20 ml Phosphatpuffer zugegeben, das THF im Vakuum abgezogen und der Rückstand dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Man erhielt 43,3 g Rohprodukt, das direkt weiter umgesetzt wurde.

25

Beispiel 3

2-Amino-3,3-di(3-methoxyphenyl)-propionsäuremethylester

30 43,3 g (75,2 mmol) 2-N-(Diphenylmethylen)-amino-3,3-di-(3-methoxyphenyl)-propionsäuremethylester (Rohprodukt) wurden in 1 l THF gelöst und 506 ml 0,5 normaler Salzsäure zugegeben und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das THF im Vakuum abgezogen war, wurde der wäßrige Rückstand mit Essigester extrahiert. Dann wurde die wäßrige Phase mit 25%iger Ammoniaklösung alkalisch (pH 9-10) gestellt.

35 Anschließend wurde die wäßrige Phase viermal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Man erhielt 14,27 g (60,1%) Produkt.

40

Beispiel 4

2-Amino-3,3-di(3-methoxyphenyl)-propionsäure

45 6,0 g (19,0 mmol) 2-Amino-3,3-di-(3-methoxyphenyl)-propionsäuremethylester wurden in 140 ml 6 normaler Salzsäure 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde auf 0°C abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde der Feststoff in 50 ml Ethanol gelöst, 20 ml Propen-oxid zugegeben und 30 unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt 2,20 g (38,4%) eines weißen Pulvers vom Schmelzpunkt 168-173°C.

50

Beispiel 5

3,3-Di-(3-methoxyphenyl)-2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-ylamino)-propionsäure

55 2,20 g (7,3 mmol) 2-Amino-3,3-di-(3-methoxyphenyl)-propionsäure, 0,66 g (3,04 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin und 0,39 g (3,65 mmol) Natriumcarbonat wurden in eine Mischung von 16 ml DMF und 16 ml Wasser eingebracht und 10 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser und Essigester versetzt. Die wäßrige Phase wurde mit 6 normaler Salzsäure angesäuert und dreimal mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Einengen erhielt man das Rohprodukt, das mit Dichlormethan/Methanol (50:1) über Kieselgel chromatographiert wurde. Man erhielt 0,455 g (34,1%) eines weißen Pulvers vom Schmelzpunkt 58-66°C.

60

Beispiel 6

3,3-Diphenyl-2-(4,6-Dimethylpyrimidin-2-ylamino)-propionsäure

65 2,60 g (10,8 mmol) 2-Amino-3,3-diphenylpropionsäure und 0,64 g (4,5 mmol) 2-Chlor-4,6-dimethylpyrimidin wurden in eine Mischung von 16 ml DMF und 16 ml Wasser angegeben, 0,57 g (5,4 mmol) Natriumcarbonat zugegeben und die Mischung 24 Stunden bei 80°C gerührt. Danach wurden 100 ml Essigester und etwas Wasser

DE 195 36 891 A1

zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 6 normaler Salzsäure angesäuert (pH 1—2). Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Essigester gewaschen, anschließend getrocknet. Man erhielt 0,30 g (19,2%) eines weißen Pulvers vom Schmelzpunkt 172—174°C.

Beispiel 7

5

2-(4,6-Dimethoxytriazin-2-ylamino)-2-(fluoren-9-yl)essigsäure

2,29 g (9,6 mmol) 2-Amino-2-(fluoren-9-yl)-essigsäure, 0,70 g (4,0 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-chlortriazin und 0,51 g (4,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in eine Mischung von 16 ml DMF und 16 ml Wasser eingebracht und 13 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wurden Essigester und Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 6 normaler HCl angesäuert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (1 : 1) chromatografiert. Man erhielt 0,44 g (29,1%) eines weißen Pulvers; RF = 0,135, Schmp. 182—186°C.

10

15

Beispiel 8

20

2-(3-Nitro-6-methoxypyridin-2-ylamino)-3,3-diphenylpropionsäure

2,50 g (10,4 mmol) 2-Amino-3,3-diphenylpropionsäure, 0,84 g (4,3 mmol) 2-Chlor-3-nitro-6-methoxypyridin und 0,55 g (5,2 mmol) Natriumcarbonat wurden in 18 ml DMF und 18 ml Wasser eingebracht, und die Mischung 5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wurde mit Essigester und Wasser versetzt und die Phase getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 6 normaler Salzsäure angesäuert und dreimal mit Essigester extrahiert. Man trocknete mit MgSO₄ und engte im Vakuum ein. Das Rohprodukt wurde mit Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt 0,34 g (20,1%) eines gelblichen Pulvers vom Schmelzpunkt 172—180°C.

25

Die in folgenden Tabellen 1—5 aufgezeigten Beispiele können nach den eingangs beschriebenen Methoden hergestellt werden:

30

35

40

45

50

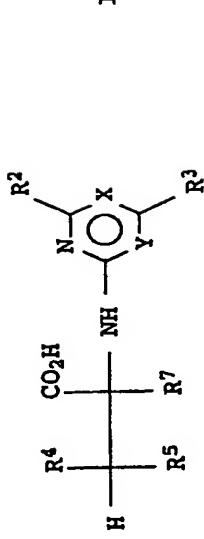
55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabelle 1



Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp. [°C]
I-1	H	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-2	H	Phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-3	H	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-4	H	Phenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-5	H	Phenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-6	H	Phenyl	H	CR ₃	CH	Me	N	
I-7	H	Phenyl	H	CR ₃	CH	OMe	N	
I-8	H	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃	-	N	
I-9	H	Phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃	-	N	
I-10	H	Phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂	0	N	
I-11	H	Phenyl	H	OMe	N	OMe	N	

DE 195 36 891 A1

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	X	Smp [°C]
I-12	H	Phenyl	H	OMe	N	Me	N	
I-13	H	Phenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-14	H	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe	CH	
I-15	H	Phenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-16	H	Phenyl	Me	OMe	CH	N=C	N	
I-17	H	Phenyl	H	OMe	N	H	-NH-C	
I-18	H	Phenyl	H	OMe	N	H	C-N ₂	
I-19	H	Phenyl	H	OMe	C-Me	OMe	N	
I-20	H	Phenyl	H	OMe	CH	Me	N	188-193
I-21	H	Phenyl	H	H	N	NH ₂	CH	
I-22	H	Phenyl	H	H	N	H	N	
I-23	H	Phenyl	H	H	CH	OMe	N	
I-24	Me	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-25	Me	Phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-26	Me	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-27	Me	Phenyl	H	Me	CH	OMe	N	
I-28	Me	Phenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-29	Me	Phenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-30	Me	Phenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-31	Me	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-32	Me	Phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-33	Me	Phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -O	N		

5

10

15

25

30

35

40

50

55

60

65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-34	Me	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -O			
I-35	Me	Phenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-36	Me	Phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-37	Me	Phenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-38	Me	Phenyl	H	C1	N	Me	CH	
I-39	Me	Phenyl	H	Me	N	Me	CH	
I-40	Me	Phenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-41	Me	Phenyl	H	C1	N	N=CH-NH-C		
I-42	Me	Phenyl	H	OMe	N	H	C-N02	
I-43	Me	Phenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-44	Me	Phenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-45	Me	Phenyl	H	NH2	N	NH2	N	
I-46	Me	Phenyl	H	NHCH ₃	N	NHCH ₃	N	
I-47	Me	Phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-48	Me	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-49	Me	Phenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-50	Me	Phenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-51	Et	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-52	Et	Phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-53	Et	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-54	Et	Phenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-55	Et	Phenyl	H	Et	CH	Et	N	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-56	Et	Phenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-57	Et	Phenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-58	Et	Phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-59	Et	Phenyl	H	SM ₂	CH	H	N	
I-60	Et	Phenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-61	Et	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-62	Et	Phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-63	Et	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -O	N		
I-64	Et	Phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -O	N		
I-65	Et	Phenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-66	Et	Phenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-67	Et	Phenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-68	Et	Phenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-69	Et	Phenyl	H	Me	N	Me	CH	
I-70	Et	Phenyl	H	C1	N	Me	CH	
I-71	Et	Phenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-72	Et	Phenyl	H	C1	N	N=CH-NH-C		
I-73	Et	Phenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	
I-74	Et	Phenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-75	Et	Phenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-76	Et	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-77	Et	Phenyl	Me	OMe	CH	Me	N	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

DE 195 36 891 A1

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-78	Et	Phenyl		Me	CH	Me	N	
I-79	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-80	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-81	H	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-82	H	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-83	H	4-Methoxyphenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-84	H	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	CG ₃	N	
I-85	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-86	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-87	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-88	H	4-Methoxyphenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-89	H	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-90	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-91	H	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -O	N		
I-92	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -O	N		
I-93	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-94	H	4-Methoxyphenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-95	H	4-Methoxyphenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-96	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-97	H	4-Methoxyphenyl	H	Cl	N	Me	CH	
I-98	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-99	H	4-Methoxyphenyl	H	Cl	N	N=CH-NH-C		

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-100	H	4-Methoxyphenyl	H	Me	N	Me	CH	
I-101	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-102	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	H	C ₇ -NO ₂	
I-103	H	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-104	H	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-105	H	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-106	H	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-107	H	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-108	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-109	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-110	H	3-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-111	H	3-Methoxyphenyl	H	Me	CH	OMe	N	
I-112	H	3-Methoxyphenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-113	H	3-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-114	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-115	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-116	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-117	H	3-Methoxyphenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-118	H	3-Methoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		5
I-119	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -	N		10
I-120	H	3-Methoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -O	N		15
I-121	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -O	N		20
								25
								30
								35
								40
								45
								50
								55
								60
								65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-122	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-123	H	3-Methoxyphenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-124	H	3-Methoxyphenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-125	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-126	H	3-Methoxyphenyl	H	Cl	N	Me	CH	
I-127	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	N		
I-128	H	3-Methoxyphenyl	H	Cl	N	N		N=CH-NH-C
I-129	H	3-Methoxyphenyl	H	Me	N	Me	CH	N=CH-NH-C
I-130	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-131	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	H		C=NO ₂
I-132	H	3-Methoxyphenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-133	H	3-Methoxyphenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-134	H	3-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-135	H	3-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-136	H	3-Methoxyphenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-137	H	3,4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-138	H	3,4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-139	H	3,4-Dimethoxyphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-140	H	3,4-Dimethoxyphenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-141	H	3,4-Dimethoxyphenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-142	H	3,4-Dimethoxyphenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-143	H	3,4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-144	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-145	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	SM ₂	CH	H	N	
I-146	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-147	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-148	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-149	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -O	N		
I-150	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -O	N		
I-151	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-152	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-153	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-154	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-155	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	C1	N	Me	CH	
I-156	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-157	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	C1	N	N=CH-NH-C		
I-158	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	Me	N	Me	CH	
I-159	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-160	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	
I-161	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-162	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-163	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-164	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-165	H	3, 4-Dimethoxyphenyl	Me	Me	CH	Me	N	

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp. [°C]
I-166	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	228-235 (2hrs.)
I-167	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-168	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-169	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-170	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-171	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-172	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-173	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-174	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	SMe	CH	H	N	
I-175	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-176	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	C _— (CH ₂) ₃ —	N		
I-177	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	C—(CH ₂) ₃ —	N		
I-178	H	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	C—(CH ₂) ₂ —C	N		

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-179	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	OMe		C-(CH ₂) ₂ -C		N
I-180	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-181	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-182	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-183	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-184	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	Cl	N	Me	CH	
I-185	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	OMe	N		N=CH-NH-C	
I-186	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	Cl	N		N=CH-NH-C	
I-187	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	Me	N	Me	CH	
I-188	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-189	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	
I-190	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-191	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	H	Me	C-Me	H	N	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-192	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-193	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-194	H	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-195	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-196	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-197	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	Me	CH	Me	N	
I-198	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	Me	CH	Et	N	
I-199	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	Et	CH	Et	N	
I-200	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-201	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-202	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	CH	H	N	
I-203	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	CH	H	N	
I-204	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-205	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-206	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-207	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-208	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-209	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-210	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-211	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-212	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	N	OMe	CH	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-213	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	C1	N	Me	CH	
I-214	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	N		N=CH-NH-C	
I-215	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	C1	N		N=CH-NH-C	
I-216	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	Me	N	Me	CH	
I-217	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-218	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	
I-219	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-220	Cyclohexyl	Cyclohexyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-221	Cyclohexyl	Cyclohexyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-222	Cyclohexyl	Cyclohexyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-223	Cyclohexyl	Cyclohexyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-224	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-225	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-226	H	p-Phenylphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-227	H	p-Phenylphenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-228	H	p-Phenylphenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-229	H	p-Phenylphenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-230	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-231	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-232	H	p-Phenylphenyl	H	SMe	CH	H	N	
I-233	H	p-Phenylphenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-234	H	p-Phenylphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	mp [°C]
I-235	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -		N	
I-236	H	p-Phenylphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -C		N	
I-237	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C		N	
I-238	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-239	H	p-Phenylphenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-240	H	p-Phenylphenyl	H	NHMe	N	MMe	N	
I-241	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-242	H	p-Phenylphenyl	H	Cl	N	Me	CH	
I-243	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-244	H	p-Phenylphenyl	H	Cl	N	N=CH-NH-C		
I-245	H	p-Phenylphenyl	H	Me	N	Me	CH	
I-246	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-247	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	
I-248	H	p-Phenylphenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-249	H	p-Phenylphenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-250	H	p-Phenylphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-251	H	p-Phenylphenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-252	H	p-Phenylphenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-253	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	69
I-254	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-255	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	172-174
I-256	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	Et	N	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-257	Phenyl	Phenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-258	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-259	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-260	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-261	Phenyl	Phenyl	H	SMe	CH	H	N	
I-262	Phenyl	Phenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-263	Phenyl	Phenyl	H	CF ₃	CH	H	N	203-208
I-264	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	H	N	
I-265	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	H	N	
I-266	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-267	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-268	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-269	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	OMe	N	172-175
I-270	Phenyl	Phenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-271	Phenyl	Phenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-272	Phenyl	Phenyl	H	Me	N	Me	N	
I-273	Phenyl	Phenyl	H	SMe	N	SMe	N	68-75
I-274	Phenyl	Phenyl	H	H	CH	H	N	
I-275	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-276	Phenyl	Phenyl	H	C1	N	Me	CH	
I-277	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-278	Phenyl	Phenyl	H	C1	N	N=CH-NH-C		

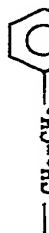
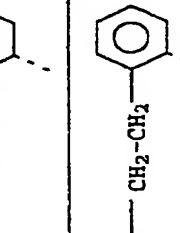
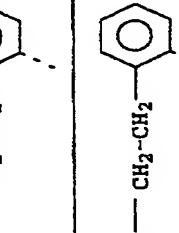
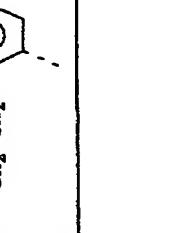
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-279	Phenyl	Phenyl	H	H	N			N=CH-NH-C
I-280	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	H		CH
I-281	Phenyl	Phenyl	H	OMe ₃	N	CF ₃		CH
I-282	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	Me		CH
I-283	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N			56-63
I-284	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-Me	H		CH
I-285	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-Me	H		
I-286	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H		C-NO ₂
I-287	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	H		N
I-288	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H		C-NO ₂
I-289	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-NO ₂			172-180
I-290	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-NO ₂			C-NO ₂
I-291	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NO ₂			C-NH ₂
I-292	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NH ₂			CH
I-293	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NO ₂			CH
I-294	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NH ₂	OMe		CH
I-295	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe		N
I-296	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	CH	Me		N
I-297	Phenyl	Phenyl	Me	Me	CH	Me		N
I-298	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	N	OMe		N
I-299	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	OMe		58-66
I-300	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	Me		N

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-301	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-302	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-303	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-304	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-305	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-306	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-307	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-308	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-309	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-310	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-311	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-312	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-313	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-314	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-315	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-316	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-317	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	C1	N	Me	CH	
I-318	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-319	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	C1	N	N=CH-NH-C		
I-320	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	Me	N	Me	CH	
I-321	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-322	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	

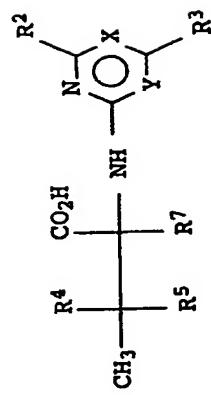
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-323	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-324	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-325	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-326	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-327	3-Methoxyphenyl	3-Methoxyphenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-328			H	OMe	N	OMe	N	182-186
I-329			H	OMe	CH	OMe	N	
I-330			H	Me	CH	Me	N	
I-331			H	Me	CH	OMe	N	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-332			H	OMe	C-Me	H	N	5
I-333			H	OMe	CH	H	N	10
I-334			H	OMe	N	OMe	CH	15

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabelle 2



Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ¹	Y	Smp. [°C]
I-335	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-336	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-337	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-338	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-339	Phenyl	Phenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-340	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-341	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-342	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-343	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-344	Phenyl	Phenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-345	Phenyl	Phenyl	H	CF ₃	CH	H	N	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-346	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	H	N	
I-347	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -		N	
I-348	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	C-(CH ₂) ₃ -		CH	
I-349	Phenyl	Phenyl	Me	Me	C-(CH ₂) ₂ -C		N	
I-350	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C		N	
I-351	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-352	Phenyl	Phenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-353	Phenyl	Phenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-354	Phenyl	Phenyl	H	Me	N	Me	N	
I-355	Phenyl	Phenyl	H	SMe	N	SMe	N	
I-356	Phenyl	Phenyl	H	H	CH	H	N	
I-357	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-358	Phenyl	Phenyl	H	Cl	N	Me	CH	
I-359	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N		N=CH-NH-C	
I-360	Phenyl	Phenyl	H	Cl	N		N=CH-NH-C	
I-361	Phenyl	Phenyl	H	H	N		N=CH-NH-C	
I-362	Phenyl	Phenyl	H	SMe	N		CH	
I-363	Phenyl	Phenyl	H	CMe ₃	N	CF ₃	CH	
I-364	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-365	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	
I-366	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-367	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-Me	H	N	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-368	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H		C-NO ₂
I-369	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	H		C-NO ₂
I-370	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H		C-NH ₂
I-371	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-NO ₂	OMe	CH	
I-372	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-NO ₂	H	CH	
I-373	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NO ₂	Me	CH	
I-374	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NH ₂	Me	CH	
I-375	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NO ₂	OMe	CH	
I-376	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NH ₂	OMe	CH	
I-377	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-378	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-379	Phenyl	Phenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-380	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	N	OMe	N	
I-381	Me	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-382	Me	Phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-383	Me	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-384	Me	Phenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-385	Me	Phenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-386	Me	Phenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-387	Me	Phenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-388	Me	Phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-389	Me	Phenyl	H	SMe	CH	H	N	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-390	Me	Phenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-391	Me	Phenyl	H	CF ₃	CH	H	N	
I-392	Me	Phenyl	H	Me	CH	H	N	
I-393	Me	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-394	Me	Phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-395	Me	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-396	Me	Phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-397	Me	Phenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-398	Me	Phenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-399	Me	Phenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-400	Me	Phenyl	H	Me	N	Me	N	
I-401	Me	Phenyl	H	SMe	N	SMe	N	
I-402	Me	Phenyl	H	H	CH	H	N	
I-403	Me	Phenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-404	Me	Phenyl	H	C1	N	Me	CH	
I-405	Me	Phenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-406	Me	Phenyl	H	C1	N	N=CH-NH-C		
I-407	Me	Phenyl	H	H	N	N=CH-NH-C		
I-408	Me	Phenyl	H	SMe	N	H	CH	
I-409	Me	Phenyl	H	CMe ₃	N	CF ₃	CH	
I-410	Me	Phenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-411	Me	Phenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-412	Me	Phenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-413	Me	Phenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-414	Me	Phenyl	H	OMe	CH	H	C-NO ₂	
I-415	Me	Phenyl	H	Me	CH	H	C-NO ₂	
I-416	Me	Phenyl	H	OMe	CH	H	C-NH ₂	
I-417	Me	Phenyl	H	OMe	C-NO ₂	OMe	CH	
I-418	Me	Phenyl	H	OMe	C-NO ₂	H	CH	
I-419	Me	Phenyl	H	Me	C-NO ₂	Me	CH	
I-420	Me	Phenyl	H	Me	C-NH ₂	Me	CH	
I-421	Me	Phenyl	H	Me	C-NO ₂	OMe	CH	
I-422	Me	Phenyl	H	Me	C-NH ₂	OMe	CH	
I-423	Me	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-424	Me	Phenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-425	Me	Phenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-426	Me	Phenyl	Me	OMe	N	OMe	N	
I-427	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-428	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-429	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-430	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	CH	Et	N	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-431	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-432	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-433	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-434	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-435	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-436	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-437	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	CF ₃	CH	H	N	
I-438	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	Me	CH	H	N	
I-439	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -		N	
I-440	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -		N	
I-441	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -C		N	
I-442	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C		N	
I-443	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl- len)phenyl	H	OMe	N	OMe	N	

5

10

15

25

30

40

50

55

65

60

35

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-444	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-445	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-446	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	N	Me	N	
I-447	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	SMe	N	SMe	N	
I-448	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	H	CH	H	N	
I-449	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-450	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	C1	N	Me	CH	
I-451	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-452	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	C1	N	N=CH-NH-C		
I-453	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	H	N	N=CH-NH-C		
I-454	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	SMe	N	H	CH	
I-455	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	CM ₀ 3	N	CF ₃	CH	
I-456	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	N	Me	CH	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-457	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	
I-458	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-459	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-460	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	CH	H	C-NO ₂	
I-461	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	CH	H	C-NO ₂	
I-462	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	CH	H	C-NO ₂	
I-463	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	C-NO ₂	OMe	CH	
I-464	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	OMe	C-NO ₂	H	CH	
I-465	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	C-NO ₂	Me	CH	
I-466	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	C-NH ₂	Me	CH	
I-467	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	C-NO ₂	OMe	CH	
I-468	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	H	Me	C-NH ₂	OMe	CH	
I-469	Me	3,4(1,3-Dioxomethyl-1en)phenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-470	Me	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-471	Me	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-472	Me	3,4(1,3-Dioxomethylen)phenyl	Me	OMe	N	OMe	N	
I-473	Me	3,4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-474	Me	3,4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-475	Me	3,4-Dimethoxyphenyl	H	Me	CH	OMe	N	
I-476	Me	3,4-Dimethoxyphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-477	Me	3,4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-478	Me	3,4-Dimethoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-479	Me	3,4-Dimethoxyphenyl	Me	OMe	N	OMe	N	
I-480	Me	3,4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-481	Me	3,4-Dimethoxyphenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-482	Me	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-483	Me	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	OMe	N	
I-484	Me	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-485	Me	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-486	Me	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-487	Me	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-488	Me	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-489	Me	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-490	Me	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	N	OMe	N	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp. [°C]
I-491	Me	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-492	Me	3-Methoxyphenyl	H	Me	CH	OMe	N	
I-493	Me	3-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-494	Me	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-495	Me	3-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-496	Me	3-Methoxyphenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-497	Me	3-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-498	Me	3-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-499	Me	3-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-500	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-501	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	CH	N	
I-502	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-503	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-504	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-505	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-506	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-507	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-508	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	SMe	C	H	N	
I-509	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-510	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	CF ₃	CH	H	N	
I-511	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	H	N	
I-512	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-513	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₃ -		N	
I-514	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -C		N	
I-515	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C		N	
I-516	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-517	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-518	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-519	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	N	Me	N	
I-520	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	SMe	N	SMe	N	
I-521	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	H	CH	H	N	
I-522	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-523	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	C1	N	Me	CH	
I-524	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-525	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	C1	N	N=CH-NH-C		
I-526	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	H	N	N=CH-NH-C		
I-527	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	SMe	N	H	CH	
I-528	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	CMe ₃	N	CF ₃	CH	
I-529	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-530	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	H	C=NO ₂	
I-531	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-532	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-533	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	C=NO ₂	
I-534	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	H	C=NO ₂	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-535	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	C-NH ₂	
I-536	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-NO ₂	OMe	CH	
I-537	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-NO ₂	H	CH	
I-538	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-NO ₂	Me	CH	
I-539	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-NH ₂	Me	CH	
I-540	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-NO ₂	OMe	CH	
I-541	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-NH ₂	OMe	CH	
I-542	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-543	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-544	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-545	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	N	OMe	N	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

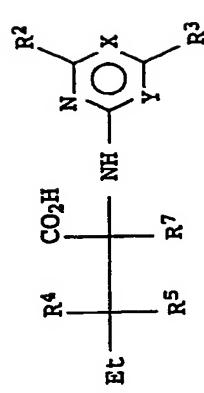
55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabelle 3



Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp. [°C]
I-546	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-547	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-548	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-549	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-550	Phenyl	Phenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-551	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-552	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-553	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-554	Phenyl	Phenyl	H	SMe	CH	H	N	
I-555	Phenyl	Phenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-556	Phenyl	Phenyl	H	CF ₃	CH	H	N	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-557	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	H	N	
I-558	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -		N	
I-559	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	C-(CH ₂) ₃ -		CH	
I-560	Phenyl	Phenyl	Me	Me	C-(CH ₂) ₂ -C		N	
I-561	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C		N	
I-562	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-563	Phenyl	Phenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-564	Phenyl	Phenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-565	Phenyl	Phenyl	H	Me	N	Me	N	
I-566	Phenyl	Phenyl	H	SMe	N	SMe	N	
I-567	Phenyl	Phenyl	H	H	CH	H	N	
I-568	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-569	Phenyl	Phenyl	H	C1	N	Me	CH	
I-570	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N		N=CH-NH-C	
I-571	Phenyl	Phenyl	H	C1	N		N=CH-NH-C	
I-572	Phenyl	Phenyl	H	H	N		N=CH-NH-C	
I-573	Phenyl	Phenyl	H	SMe	N			
I-574	Phenyl	Phenyl	H	CMe ₃	N	CF ₃	CH	
I-575	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-576	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	
I-577	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-578	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-Me	H	N	

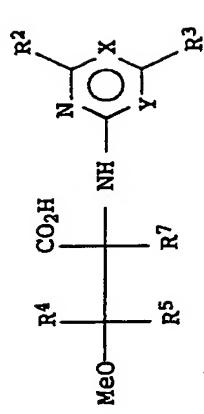
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-579	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H	C-NO ₂	
I-580	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	H	C-NO ₂	
I-581	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H	C-NH ₂	
I-582	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-NO ₂	OMe	CH	
I-583	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-NO ₂	H	CH	
I-584	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NO ₂	Me	CH	
I-585	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NH ₂	Me	CH	
I-586	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NO ₂	OMe	CH	
I-587	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NH ₂	OMe	CH	
I-588	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-589	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-590	Phenyl	Phenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-591	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	N	OMe	N	
I-592	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-593	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-594	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-595	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-596	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-597	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-598	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-599	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-600	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	N	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-601	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-602	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	CF ₃	CH	H	N	
I-603	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	H	N	
I-604	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₁ -	N		
I-605	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₁ -	N		
I-606	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-607	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-608	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-609	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-610	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-611	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	N	Me	N	
I-612	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	SM ₂	N	SM ₂	N	
I-613	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	H	CH	H	N	
I-614	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-615	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	C ₁	.	Me	CH	
I-616	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-617	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	C ₁	N	N=CH-NH-C		
I-618	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	H	N	N=CH-NH-C		
I-619	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	SM ₂	N	H	CH	
I-620	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	CMe ₃	N	CF ₃	CH	
I-621	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-622	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smpl [°C]
I-623	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-624	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-Me	H	N	
I-625	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	C-NO ₂	
I-626	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	CH	H	C-NO ₂	
I-627	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	CH	H	C-NH ₂	
I-628	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-NO ₂	OMe	CH	
I-629	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	OMe	C-NO ₂	H	CH	
I-630	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-NO ₂	Me	CH	
I-631	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-NH ₂	Me	CH	
I-632	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-NO ₂	OMe	CH	
I-633	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Me	C-NH ₂	OMe	CH	
I-634	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-635	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	CH	Me	N	
I-636	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	Me	Me	CH	Me	N	
I-637	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	Me	OMe	N	OMe	N	
I-638	Et	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-639	Et	Phenyl	H	Me	CH	OMe	N	
I-640	Et	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-641	Et	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	CH	
I-642	Et	Phenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-643	Et	Phenyl	H	OMe	N	H	N	
I-644	Et	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-645	Et	Phenyl	Me	OMe	N	OMe	N	
I-646	Et	Phenyl	Me	Me	CH	OMe	N	
I-647	Et	Phenyl	Me	Me	CH	Me	N	

Tabelle 4

**I**

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-648	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-649	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-650	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-651	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	Et	N	
I-652	Phenyl	Phenyl	H	Et	CH	Et	N	
I-653	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	CF ₃	N	
I-654	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	CF ₃	N	
I-655	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-656	Phenyl	Phenyl	H	SMe	CH	H	N	
I-657	Phenyl	Phenyl	H	Et	CH	OMe	N	
I-658	Phenyl	Phenyl	H	CF ₃	CH	H	N	
								5
								10
								15
								20
								25
								30
								35
								40
								45
								50
								55
								60
								65

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-659	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	H	N	
I-660	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-(CH ₂) ₃ -	N		
I-661	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	C-(CH ₂) ₃ -	CH		
I-662	Phenyl	Phenyl	Me	Me	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-663	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	C-(CH ₂) ₂ -C	N		
I-664	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-665	Phenyl	Phenyl	H	NH ₂	N	NH ₂	N	
I-666	Phenyl	Phenyl	H	NHMe	N	NHMe	N	
I-667	Phenyl	Phenyl	H	Me	N	Me	N	
I-668	Phenyl	Phenyl	H	SM ₂	N	SM ₂	N	
I-669	Phenyl	Phenyl	H	H	CH	H	N	
I-670	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-671	Phenyl	Phenyl	H	C1	N	Me	CH	
I-672	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	N=CH-NH-C		
I-673	Phenyl	Phenyl	H	C1	N	N=CH-NH-C		
I-674	Phenyl	Phenyl	H	H	N	N=CH-NH-C		
I-675	Phenyl	Phenyl	H	SM ₂	N	H	CH	
I-676	Phenyl	Phenyl	H	CMe ₃	N	CF ₃	CH	
I-677	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	Me	CH	
I-678	Phenyl	Phenyl	H	OMe	N	H	C-NO ₂	
I-679	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-680	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-Me	H	N	

DE 195 36 891 A1

Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-681	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H	C-NO ₂	
I-682	Phenyl	Phenyl	H	Me	CH	H	C-NO ₂	
I-683	Phenyl	Phenyl	H	OMe	CH	H	C-NH ₂	
I-684	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-NO ₂	OMe	CH	
I-685	Phenyl	Phenyl	H	OMe	C-NO ₂	H	CH	
I-686	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NO ₂	Me	CH	
I-687	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NH ₂	Me	CH	
I-688	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NO ₂	OMe	CH	
I-689	Phenyl	Phenyl	H	Me	C-NO ₂	OMe	CH	
I-690	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe	CH	
I-691	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe	CH	
I-692	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-693	Phenyl	Phenyl	Me	OMe	N	OMe	N	
I-694	Me	Phenyl	H	OMe	CH	OMe	N	
I-695	Me	Phenyl	H	OMe	CH	Me	N	
I-696	Me	Phenyl	H	Me	CH	Me	N	
I-697	Me	Phenyl	H	OMe	N	OMe	CH	
I-698	Me	Phenyl	H	OMe	CH	H	N	
I-699	Me	Phenyl	H	OMe	C-Me	H	N	
I-700	Me	Phenyl	H	OMe	N	OMe	N	
I-701	Me	Phenyl	Me	OMe	CH	OMe	N	
I-702	Me	Phenyl	Me	OMe	N	OMe	N	

5

10

15

20

25

30

40

45

50

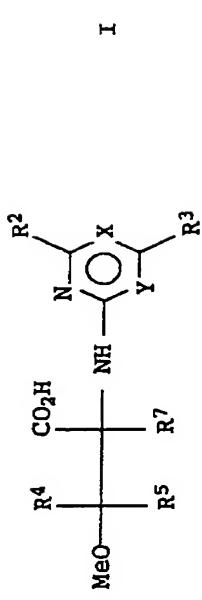
55

60

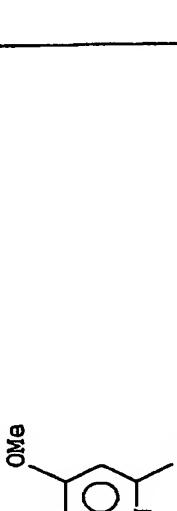
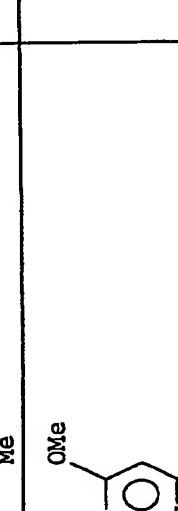
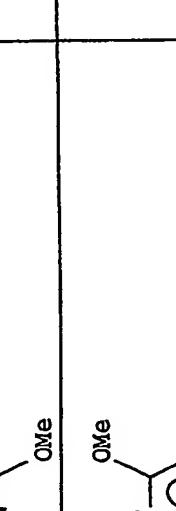
65

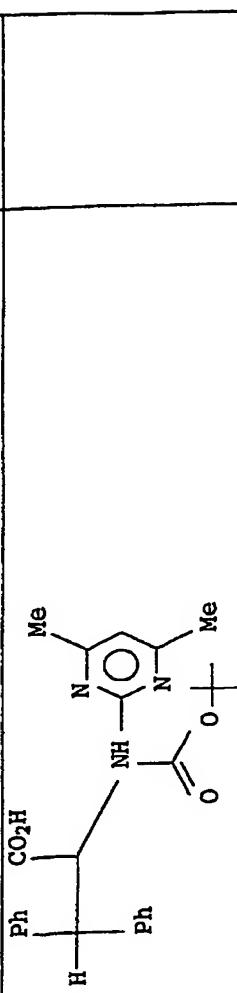
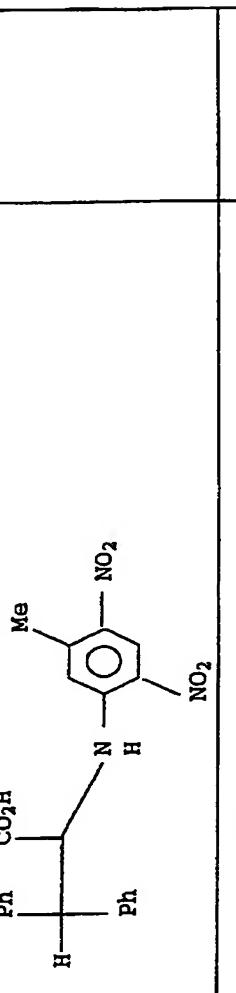
Nr.	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ²	X	R ³	Y	Smp [°C]
I-703	Me	Phenyl		Me	Me	CH	Me	N	
I-704	H	Phenyl	H		OMe	CH	OMe	N	
I-705	H	Phenyl	H		OMe	CH	Me	N	
I-706	H	Phenyl	H		Me	CH	Me	N	
I-707	H	Phenyl	H		OMe	N	OMe	CH	
I-708	H	Phenyl	H		OMe	CH	H	N	
I-709	H	Phenyl	H		OMe	C-Me	H	N	
I-710	H	Phenyl	H		OMe	N	OMe	N	
I-711	H	Phenyl		Me	OMe	CH	OMe	N	
I-712	H	Phenyl		Me	OMe	N	OMe	N	
I-713	H	Phenyl		Me	Me	CH	Me	N	

Tabelle 5

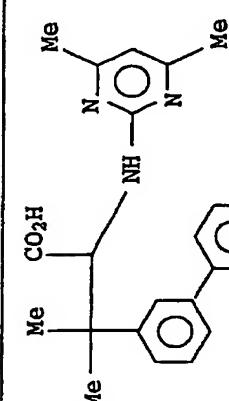
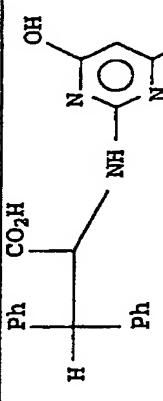
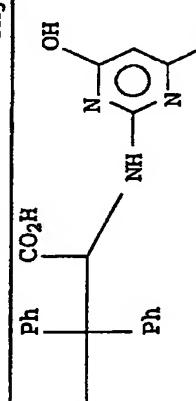


Nr.	Struktur			smp [°C]
I-714				5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
I-715				

Nr.		struktur	Smp [°C]
I-716			
I-717			
I-718			

Nr.	Struktur	Smp [°C]
I-719		5
I-720		10
I-721		15

Nr.	Struktur	Smp [°C]
I-722		5
I-723		10
I-724		15

Nr.	Struktur	Smp [°C]
I-725		
I-726		
I-727		

5

10

15

20

25

30

35

40

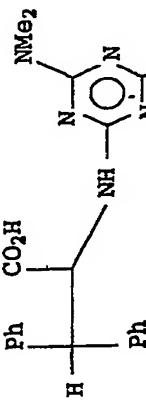
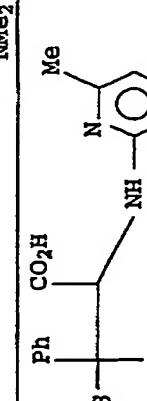
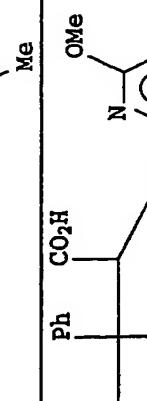
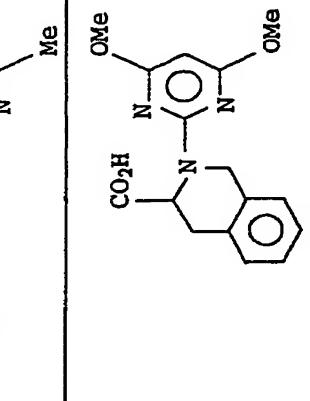
45

50

55

60

65

Nr.	Struktur	smp [°C]
I-732		5
I-733		10
I-734		15
I-735		20
		25
		30
		35
		40
		45
		50
		55
		60
		65

Nr.	Struktur	Smp [°C]
I-736		5
I-737		10
I-738		15

Nr.	Struktur	Smp [°C]
I-739		
I-740		
I-741		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

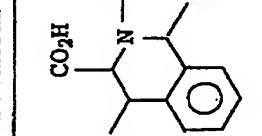
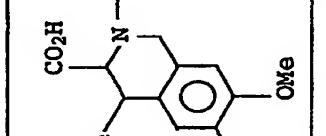
60

65

Nr.	Struktur	Smp [°C]
I-742		5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
I-743		5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
I-744		5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55

Nr.	Struktur	Smp. [°C]
I-745		5
I-746		10
I-747		15

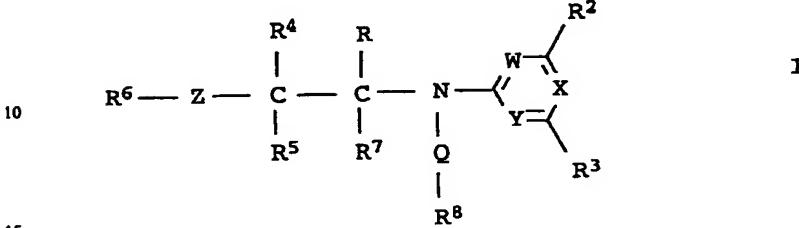
Nr.	Struktur	Smp [°C]
I-748		5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
I-749		5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
I-750		5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55

Nr.	Struktur	Smp [°C]	
I-751			5
I-752			10
I-753			15

Patentansprüche

1. Aminosäurederivate der Formel I

5



15

in der R eine Formylgruppe, ein Tetrazol, Nitril, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet. Beispielsweise steht R für eine Gruppe

20

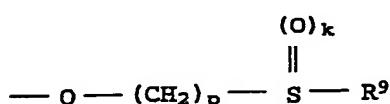


25

in der R¹ folgende Bedeutung hat:

- a) Wasserstoff
- b) eine Succinylimidoxygruppe
- c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl-Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome oder ein bis zwei C₁–C₄-Alkyl- oder ein bis zwei C₁–C₄-Alkoxygruppen tragen kann;
- d) R¹ ferner eine Gruppe

35



40

in der K die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁹ für C₁–C₄-Alkyl, C₃–C₇-Cycloalkyl, C₃–C₆-Alkenyl, C₃–C₆-Alkinyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z. B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁–C₄-Alkyl, C₁–C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁–C₄-Alkoxy, C₁–C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, C₁–C₄-Alkylamino, C₁–C₄-Dialkylamino;

45

e) R¹ ferner ein Rest OR¹⁰, worin R¹⁰ bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium sowie physiologisch verträgliches Alkylammonium oder das Ammoniumion;

50

C₃–C₈-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl, C₁–C₈-Alkyl, insbesondere C₁–C₄-Alkyl wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl;

CH₂-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁–C₄-Alkyl, C₁–C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁–C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁–C₄-Alkylthio, Amino, C₁–C₄-Alkylamino, C₁–C₄-Dialkylamino,

55

eine C₃–C₆-Alkenyl- oder eine C₃–C₆-Alkinylgruppe, wobei diese Gruppe ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

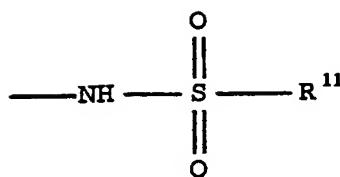
R¹⁰ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁–C₄-Alkyl, C₁–C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁–C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁–C₄-Alkylthio, Amino, C₁–C₄-Alkylamino, C₁–C₄-Dialkylamino;

60

ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁–C₄-Alkyl, C₁–C₄-Halogenalkyl, C₁–C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁–C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁–C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

65

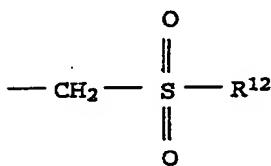
f) R¹ ferner ein Rest



5

worin R^{11} bedeutet: C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkinyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C_1-C_4 -Alkoxy-, C_1-C_4 -Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;
Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt;
g) R^1 ein Rest

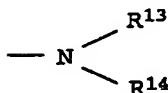
10



15

worin R^{12} die gleiche Bedeutung hat wie R^{11} ;
h) ferner kann R^1 bedeuten

20



25

wobei R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sein können und folgende Bedeutung haben:
Wasserstoff, C_1-C_7 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, C_3-C_7 -Alkanyl, C_3-C_7 -Alkinyl, Benzyl, Phenyl, gegebenenfalls substituiert, wie oben beschrieben,
oder R^{13} und R^{14} bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z. B. durch C_1-C_4 -Alky substituierte C_4-C_7 -Alkylenkette, die ein Heteroatom, z. B. Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann wie $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, $-(\text{CH}_2)_7-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$;
ein Tetrazol oder ein Nitril sein.

35

Die übrigen Substituenten haben folgende Bedeutung:
W Stickstoff oder $C-\text{NO}_2$, ferner kann W für eine CH -Gruppe stehen, wenn ein oder mehrere der Substituenten R^2 , R^3 , R^{15} und/oder R^{16} eine Nitrogruppe bedeuten;
 R^2 Wasserstoff, Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogen-alkoxy, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_4 -Alkylthio, Nitro, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino, Cyano, Phenyl, optional ein- bis dreifach substituiert mit Halogen, Hydroxy, Amino, Mono- oder Dialkyl (C_1-C_3)-Amino, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Alkoxy, Mercapto oder C_1-C_3 -Alkylthio; oder ein fünf- oder sechsgliedriges Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis drei Substituenten trägt, wie oben beschrieben;

40

Weiterhin kann R^2 mit dem benachbarten Kohlenstoffatom und X einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylenidenring bilden, worin jeweils ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom wie Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff ersetzt sein kann und der ein- bis dreifach durch folgende Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Halogenalkyl, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Alkylthio, Amino, C_1-C_3 -Alkylamino, C_1-C_3 -Dialkylamino;
X Stickstoff oder CR^{15} worin R^{15} Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_5 -Alkoxy, C_1-C_5 -Alkylthio, Nitro, Phenyl, Hydroxy, Mercapto, Halogen, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino oder Cyano bedeutet

50

oder CR^{15} mit R^2 zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist, wie oben beschrieben, ferner kann CR^{15} auch zusammen mit R^3 und dessen benachbarten Kohlenstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, wie oben beschrieben;

60

R^3 kann dieselbe Bedeutung haben wie R^2 und ferner mit dem benachbarten Kohlenstoffatom und Y zusammen einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkylenidenring bilden, worin jeweils ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann; der 5- oder 6-gliedrige Ring kann optional ein- bis dreifach mit folgenden Resten substituiert sein: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Halogenalkyl, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Alkylthio, Amino, C_1-C_3 -Alkylamino oder C_1-C_3 -Dialkylamino; Stickstoff im 5-Ring kann auch durch eine Formyl- oder Acetylgruppe substituiert sein; R^2 und R^3 können gleich oder verschieden sein;
Y Stickstoff oder CR^{16} , worin R^{16} Wasserstoff, C_1-C_5 -Alkyl, C_1-C_5 -Alkoxy, C_1-C_5 -Alkylthio, Nitro,

65

Phenyl, Hydroxy, Halogen, Cyano, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino oder Mercapto bedeutet oder CR^{16} zusammen mit R^3 und dessen benachbarten Kohlenstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, wie oben beschrieben;

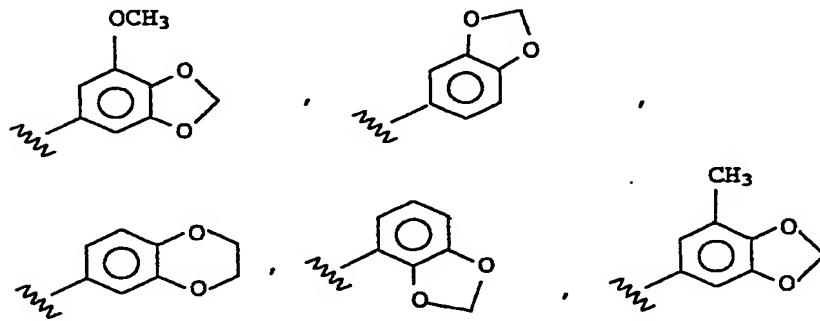
5 R^4 steht für Wasserstoff, C_1-C_7 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl; oder Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann; Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, Phenyl, C_1-C_4 -Alkylthio, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino,

10 R^4 kann auch einen fünf- oder sechsgliedrigen Heteroaromatens bedeuten, enthaltend ein Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: Halogen, Cyano, Nitro, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino; außerdem können R^4 und R^5 Phenylgruppen sein, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO_2- , $NH-$ oder N -Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

15 R^5 hat die Bedeutung von C_1-C_7 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl oder Phenyl oder Naphthyl, das durch ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann; Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, Phenyl, C_1-C_4 -Alkylthio, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino I, wobei zwei Reste an benachbarten Kohlenstoffatomen zusammen mit diesem über eine Alkenen- oder Alkylidengruppe verbundenen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, bei dem ein oder mehrere Methylen oder Methylenidengruppen durch Sauerstoff ersetzt sein können wie zum Beispiel:

20 $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH=CH-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-CH=CH-CH_2-$ oder $-O-CH=CH-O-$;

25 beispielsweise kann R^5 für folgende Reste stehen:



30 Weiterhin kann R^5 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat sein, enthaltend ein Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: Halogen, Cyano, Nitro, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylamino oder C_1-C_4 -Dialkylamino;

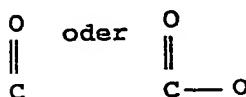
35 45 Daneben kann R^5 mit R^4 zusammen einen Tricyclus bilden wie oben beschrieben, außerdem kann R^5 ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest oder Heteroaromat sein — wie oben beschrieben —, der orthoständig mit R^8 zu einem 6-gliedrigen Ring verknüpft ist, worin Q für eine Einfachbindung und R^8 für eine Gruppe $CH-R^{17}$ stehen müssen;

40 50 R^6 Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Halogenalkyl;

55 Z eine Einfachbindung, Sauerstoff, Schwefel, eine Sulfoxid- oder Sulfonylgruppe;

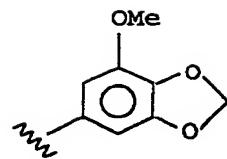
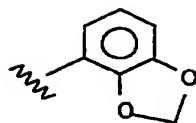
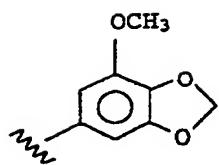
60 R^7 Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkylen, C_2-C_4 -Alkynyl;

65 Q eine Einfachbindung, eine Gruppe

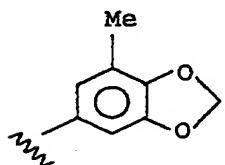


60 R^8 bedeutet Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkylen, Phenyl oder Benzyl, weiterhin kann R^8 direkt mit R^5 verbunden sein, wie oben beschrieben, in dem Fall steht R^8 für eine Gruppe $CH-R^{17}$, worin R^{17} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, Phenyl oder ein- bis dreifach mit Methoxy substituiertes Phenyl bedeutet, oder für einen der folgenden Reste steht.

65



5



10

15

2. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.

3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Endothelinantagonisten eingesetzt werden.

20

4. Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung gemäß Anspruch 1.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -